

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

211 931 A9

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 31/56

(21) A kérelem ügyszám: P/P 00591
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 29.
(30) Elsőbbségi adatok:
260 447 1988. 10. 20. US

Az alapul szolgáló szabadalom
száma: 92069 országcódja: IL
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak
az oltalmi idő számítása szempontjából
figyelembe veendő kezdő napja: 1989. 10. 19.
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(72) (73) Feltaláló és szabadalmas:

Pasquale, Samuel A., Basking Ridge, New Jersey (US)

(74) Képviselő:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) Fogamzásgátló készítmény és módszer egy ösztrogén és egy progesztin felhasználásával

Az átmeneti oltalom az 18–28. igénypontokra vonatkozik.

HU 211 931 A9

MŰSZAKI TERÜLET

A találmány fogamzásgátló módszerre vonatkozik kétszakaszos protokoll alkalmazásával, amely az áttöréses vérzés fellépését minimálisra csökkenti

A TALÁLMA NY HÁTTERE

Az orális fogamzásgátlók először az 1960-as évek elején kerültek forgalomba. További kutatómunkával új, nagyon hatásos, az ösztrogént kisebb dózisban tartalmazó termékeket fejlesztettek ki. Egy ideje ismert az ösztrogének és progesztinokat tartalmazó kombinációs készítmények orális adagolása. A páciens normális 28 napos menstruációs ciklusának szimulálására tisztán szekvenciális készítmények alkalmazása is ismert már. Ilyen esetekben az ösztrogént progesztin nélkül, nagy dózisban, 14–16 napig adagolják, majd az ösztrogént ugyanolyan nagy dózisban a progesztin aránylag nagy mennyiségével együtt adagolják 5–6 napig és a következő 7–8 nap alatt sem ösztrogént, sem progesztint nem kap a páciens [Physician's Desk Reference, 30. kiadás, 1026., 1127. és 1532. oldal, (1976)].

Nemrégiben egy olyan szekvenciális kombinált adagolást közöltek [Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7. kiadás, 1430–1436. oldal, (1985)], amelynek során 7 napon át nagy dózisban ösztrogént adnak be progesztin nélkül, azután ugyanolyan nagy dózisú ösztrogént aránylag nagymennyiségű progesztinnel együtt adagolnak 15 napig, és a következő 6 nap alatt sem ösztrogént, sem progesztint nem kap a páciens.

A 4 292 315 számú és a 4 372 951 számú USA-beli szabadalmi leírásokban (Vorys) különböző szekvenciális és kombinációs orális fogamzásgátló adagoló rendszereket írnak le. A Vorys-féle szabadalmi leírásokban ismertetett rendszerek mindegyike egy olyan 7 napos szakasszal kezdődik, amelyben exogén szteroidokat nem adagolnak, majd a következő 7 napban egy „unopposed” ösztrogén vagy progesztin szteroid gyógyszerként alacsony dózist adják be naponta, ezt követi egy 14 napos időszak, amelyben az ösztrogén és progesztin különböző kombinációit különféle dózisokban adagolják naponta. A Vorys által leírt rendszerek egyikében sem alkalmaznak „unopposed” ösztrogént a menstruációs ciklus első 7 napján. Kétfázisú és háromfázisú orális fogamzásgátló kombinációkat ismertetett Pasquale a 4 530 839, 4 544 554 és a 4 628 051 számú USA-beli szabadalmi leírásokban. A leírt kétfázisú és háromfázisú orális fogamzásgátló rendszerek nem foglalják magukba egy „unopposed” ösztrogén vegyület adagolását a menstruációs ciklus első 7 napján. A kétfázisú kombinációs típusú orális fogamzásgátlóknál először egy ösztrogén és egy kis dózisban alkalmazott progesztin kombinációját adagolják 10–12 napon át. Ezután ugyanolyan ösztrogéndózis és egy megnövelt progesztin dózis kombinációját alkalmazzák a 21 napos időtartam fennmaradó 9–11 napján. A kétfázisú rendszert azért fejlesztették ki, hogy a dózist csökkentsék és a vérzést elfogadható szinten tartásuk.

A háromfázisú orális fogamzásgátlásnál egy ösztrogén dózist állandó értéken tartják a 21 napos időszak

alatt, míg a progesztin dózist fokozatosan emelik egymást követő lépésekben. Így a 21 napos időszak első 7 napján naponta egy ösztrogén vegyületet egy progesztin kis dózissal kombinációban adnak be; ezután 1 napon át az ösztrogén vegyületet a progesztin közepes dózissal együtt adagolják naponta; majd a végső 7 napon egy ösztrogén hatású vegyület napi dózist a progesztin nagy dózissal kombinálva adják be egy nőnek. Ezt a szakaszt aztán egy 7 napos periódus követi, amely alatt nem adnak hormont a páciensnek.

A fentebb leírt ismert orális fogamzásgátló rendszerek hátránya, hogy gyakran lép fel áttöréses vérzés és szivárgás. Emellett a pete kiszökés vagy terhesség veszélye is fennáll, különösen, ha a ciklus alatt egy nap a tablettát betétele elmerad [Chowdhury és munkatársai, Contraception, 22: 241–247

(1980); Molloy és munkatársai, Brit. Med. J., 290: 1474–1475. (1985)].

A TALÁLMA NY ÖSSZEFOGLALÁSA

A jelen találmány egy kétszakaszos orális fogamzásgátló készítményre vonatkozik, amelyben a menstruációs ciklus első 7 napjának végéig egy „unopposed” ösztrogén vegyületet adunk be; 1. napnak a menstruáció kezdő napját tekintjük. A szóbanforgó készítmény alkalmazása során egy fogamzóképes korban levő nőnek fogamzásgátlás céljából a fogamzásgátlás szempontjából egyetlen hatásos anyagnak egy ösztrogén vegyületet tartalmazó induló készítményt adagolunk a menstruációs ciklus első 7 napjának végső részében, a 3–7. napon naponta, olyan napi dózisban, amely ösztrogén aktivitásban körülbelül 0,01–0,04 mg 17 α -etinil-ösztradiolnak felel meg. Ezután az első adagolási szakasz után, amelyben egy „unopposed” ösztrogén vegyületet aránylag kis dózisban adagolunk, a szóbanforgó készítmény alkalmazásának második szakasza kezdődik. A második szakaszban progesztint egymagában vagy egy ösztrogén vegyülettel együtt tartalmazó követő készítményt alkalmazunk naponta a menstruációs ciklus körülbelül 28. napjáig.

A jelen találmány szerinti fogamzásgátlási módszerhez alkalmazott követő készítmény a menstruációs ciklus 7–28. napja között adagolandó és előnyösen egy ösztrogén vegyület és egy progesztin kombinációját tartalmazza. A második szakaszban adagolt készítmény lehet egyfázisú, kétfázisú vagy háromfázisú kombinációs orális fogamzásgátló készítmény. A jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmény legalább 24 külön, egymást követő napi orális adagolás céljára készült egységdózisból áll. Előnyösen legalább az első 3 dózisegység egy „unopposed” ösztrogén vegyület gyógyszerként hatásos napi dózist, és a fennmaradó dózisegységek mindegyike egy fent említett, progesztint magába foglaló készítmény gyógyszerként hatásos napi dózist tartalmazza.

AZ ELŐNYÖS KIVITELI ALAKOK RÉSZLETES ISMERTETÉSE

A jelen találmány szerinti kétszakaszos protokoll alkalmazása nők esetében fogamzásgátlási módszert tesz lehetővé az áttöréses vérzés fellépésének lehető

legkisebbre csökkentésével. A protokoll első szakaszában a fogamzásgátlás szempontjából egyetlen hatásos anyagnak egy ösztrogén vegyületet tartalmazó készítményt adagolunk a menstruációs ciklus első 7 napjának második részében, előnyösen a menstruációs ciklus 4-7. napján. A protokoll második szakaszában, amely közvetlenül az első szakasz befejezése után kezdődik, egy olyan készítmény követő napi dózisát adagoljuk a menstruációs ciklus 28. napjáig, amely progesztint tartalmaz. A jelen leírásban és igénypontokban a menstruációs ciklus 1. napja azt a napot jelenti, amelyen a menstruáció kezdetét észlelik.

Ez a progesztintartalmú követő készítmény lehet:

1. egy „unopposed” progesztint tartalmazó készítmény;
2. egy ösztrogén és egy progesztin kombinációja;
3. kétfázisú orális fogamzásgátló rendszer, amely szerint egy ösztrogén és egy progesztin kombinációs dózist adagoljuk naponta, a menstruációs ciklus körülbelül 10 napján át, majd egy másik, ösztrogén vegyületet és progesztint tartalmazó követő dózist adunk be naponta a menstruációs ciklus fennmaradó napjain; vagy
4. háromfázisú orális fogamzásgátló rendszer, amelyben 3×7 napi dózist adunk be egymást követően előre meghatározott sorrendben. Az egyes csoportok dóziségségei egy ösztrogén vegyületet és egy progesztint tartalmazó készítményből állnak; azonban a három csoportban az ösztrogén vegyület és a progesztin tömegaránya egymástól eltérő.

Az ösztrogén vegyületek, abban az értelemben, ahogy a leírásban használjuk, magukba foglalják a hormonokat, valamint az egyéb ösztrogénhatású vegyületeket is. Az ösztrogén vegyület tehát egy olyan vegyület, amely a nők szervezetében egy endogén ösztrogén által normálisan előidézetthez hasonló fiziológias válasz kiváltására, így például a tüsző stimuláló hormon [follicle stimulating hormone (FSH)] kiválasztásának gátlására képes. Ilyen vegyületek például a 17α -etinil-ösztadiol-3-metil-éter, mesztranol, 17β -ösztadiol, 17α -etinil-ösztadiol és hasonlóak.

A jelen találmány szerint alkalmazható progesztinek közül a progesztin és származékait, például a 17-hidroxi-progeszteron-észtereket és a 19-nor-17-hidroxi-progeszteron-észtereket, a 17α -etinil-tesztoszteront, a 17α -etinil-19-nor-tesztoszteront és származékait, a noretindront, norgesztrelt, norgesztamátot, Desogestrel-t és a D- 17β -acetoxi- 17β -etil- 17α -etinilgon-4-en-3-on-oximot említhetjük. Az előnyös progesztinek a noretindron, A-norgesztrel és a D- 17β -acetoxi- 13β -etil- 17α -etinilgon-4-en-3-onoxim.

A jelen találmány szerint az ösztrogén vegyület előnyös dózisa az ösztrogén hatás szempontjából körülbelül 0,01–0,04 mg 17α -etinil-ösztadiollal egyenértékű dózis.

A progesztin előnyös dózisa a találmány szerint körülbelül 0,5–1,0 mg.

A spontán menstruációs ciklusokban a domináns tüsző a menstruációs ciklus első 6 napja alatt erősödik meg, amikoris első napnak a vérzés első napját tekintjük. Ezen időszak alatt az FSH-szint egy kicsit megemelkedik, és aztán lecsökken, majd a ciklus közepén

részében, az ovuláció idején ismét csúcsot ér el. A jelen találmány azt a tényt használja fel, hogy az ösztrogén visszaszorítja az FSH-szintet. Így a menstruációs ciklus első 7 napjában, a tüszőerősödés idején adagolt ösztrogén jelenlétében kevésbé valószínű, hogy egy dóziségség kimaradásakor petekiszökésre kerül sor.

A menstruációs ciklus e korai szakaszában adagolt ösztrogén megakadályozza a domináns tüsző megerősödését is, és így lehetővé teszi a menstruációs ciklus 7. és 28. napja között az orális fogamzásgátló készítményben az ösztrogénnek és a progesztinnek a fogamzás gátlásához szükséges dózisának csökkentését. Emellett az ösztrogénnek stimulálják a progeszteron receptorhelyeket. A progeszteron receptorok stimulálásával a menstruációs ciklus elején az ösztrogén adagolás csökkentéssel a menstruációk közötti vérzés fellépésének gyakoriságát. A találmány szerint kis dózisú orális fogamzásgátlók tehát minimálisra csökkentik az átörékes vérzést és a szivárgást.

A menstruációs ciklus tüszőnövekedési periódusa alatti „unopposed” ösztrogén adagolás után egy második adagolási szakasz következik, amelynek 21 napja alatt egy standard orális fogamzásgátló készítményt adunk be napi dózisokban. Ez a második szakasz progesztintartalmú készítmény napi dózisainak egymás utáni beadásából áll.

A találmány szerinti módszer második szakaszára azok az orális fogamzásgátló készítmények a jellemzőek, amelyek egy ösztrogén vegyület és egy progesztin egy vagy több kombinációs dózisát vagy egymagában a progesztint tartalmazzák. Az ilyen, ösztrogén vegyületet és progesztint tartalmazó követő kombinációk alkalmazhatók egyfázisú, kétfázisú vagy háromfázisú orális fogamzásgátló rendszerben.

Az egyfázisú rendszerben a találmány szerinti módszer második szakaszának 21 napján át egy ösztrogén vegyület és egy progesztin kombinációjának egyetlen dózisát adjuk be naponta. Egy előnyös egyfázisú rendszerben egy 0,035 mg etinil-ösztadiolt és 0,5 mg noretindront tartalmazó napi egységdózist alkalmazunk.

A kétfázisú rendszerben egy ösztrogén és egy progesztin két különböző dózisát adagoljuk, az egyiket a 21 napos időszakban körülbelül 7 és körülbelül 10 nap között ideig, és a másodikat a menstruációs ciklusból hátralévő napokon.

Az egyik előnyös rendszerben egymás után több követő készítményt alkalmazunk. Az ösztrogén vegyület napi dózisa lényegében azonos mindegyik beadott követő készítményben, a progesztin napi dózisa pedig nő mindegyik további követő készítményben. Egy különösen előnyös megvalósítási mód szerint napi 0,035 mg etinil-ösztadiolt és 0,5 mg noretindront adunk be a nőnek körülbelül 7 – körülbelül 10 napon át, majd közvetlenül ezután, a menstruációs ciklus hátralévő részében napi 0,035 mg etinil-ösztadiolt és 1,0 mg noretindront adagolunk.

A háromfázisú rendszerben a beadást 3, megközelítőleg 7 napos periódusra osztjuk a napi orális fogamzásgátló beadása szempontjából; egy ösztrogén vegyület és egy progesztin kombinációjának napi dózisszintje az egymást követő, körülbelül 7 napos periódusok szerint változik. A háromfázisú rendszerben a 3 megfelelő dózis lehet

egymástól különböző vagy egymáshoz hasonló az adagolás első és harmadik 7 napos periódusában.

Egy különösen előnyös megvalósítási mód szerint 0,035 mg etinil-ösztadiol és 0,5 mg noretindron napi dózist adagolunk egy nőnek körülbelül 7 napon át, majd a közvetlenül ezután következő 7 napon át 0,035 mg etinil-ösztadiolt és 0,75 mg noretindront adunk be, és közvetlenül ezt követően napi 0,035 mg etinil-ösztadiolt és 1,0 mg noretindront adagolunk a menstruációs ciklus fennmaradó 7 napja alatt.

Egy második előnyös fogamzásgátló rendszerben több követő készítményt adagolunk egymást után, amelyekben az ösztrogén vegyület napi dózisa lényegében azonos mindegyik beadott követő készítményben és a progesztin napi dózisa az egymás után beadott követő készítményekben először a kezdeti dózist meghaladó szintre emelkedik, majd az első ízben adagolt napi progesztin dózisig csökken. Egy különösen előnyös megvalósítási mód szerint napi 0,035 mg etinil-ösztadiolt és 0,5 mg noretindront adagolunk körülbelül 7 napig, közvetlenül ezt követően napi 0,035 mg etinil-ösztadiolt és 1,0 mg noretindront adunk körülbelül további 7 napig, és közvetlenül ezután ismét napi 0,035 mg etinil-ösztadiol és 0,5 mg noretindron dózist adagolunk a menstruációs ciklus fennmaradó 7 napján.

Az ösztrogén és progesztin komponenseket a jelen találmány szerinti második szakaszban előnyösen egymással összekeverve adagoljuk, de külön is beadhatjuk. Általában a hatóanyagokat egyetlen dóziséegységgé formulázuk. Előnyös dóziséegységek a tabletták és pilulák.

A dóziséegységekben a fogamzásgátló hatóanyagokat segédanyagokkal, vivőanyagokkal és gyógyszeriatilag elfogadható hordozókkal kombináljuk, amelyeket a szakemberek az általánosan elfogadott gyógyszerészeti gyakorlatban szokásosan alkalmaznak a előállítására. A gyógyszeriatilag elfogadható hordozók körül példaként a kukoricakeményítőt, laktózt, dicalcium-foszfátot, a sűrítő anyagokat, például a tragantmézgát és metilcellulózt (U.S.P.) a finomszemcsés szilícium-dioxidot, poli(vinil-pirrolidon)-t, a magnézium-sztearátot és hasonlókat említhetünk. Emellett a szilárd hordozó lehet biológiailag lebontható vagy nem lebontható polimer és polipeptid hordozó. Antioxidánsok, például metil-parabén és propil-parabén, valamint édesítőszer, így nádvagy répacukor, szacharin-nátriumsó, nátrium-ciklamát és olyan dipeptid-metil-észter édesítők is jelen lehetnek, amelyeket NUTRA SWEET (aspartame) védjegygel hoz forgalomba a Nutrasweet Company (North Chicago, IL). A különböző orálisan beadható dózisformák közül különösen előnyösek a tabletták, kapszulák és pilulák.

Egy találmány szerinti gyógyszer adagoló rendszerbe kiszerelt gyógyszerkészítmény legalább 24 hatóanyag dóziséegységet tartalmaz megfelelő, egymást követő elrendezésben. Előnyösen a gyógyszerkészítmény 28 dóziséegységből áll, beleértve a placebo egységeket is. Ez a gyógyszeradagoló rendszer a találmány szerinti módszer első szakaszában való alkalmazásra legalább 4 dóziséegységet, és a második szakaszában való alkalmazásra 21 dóziséegységet tartalmaz. Egy dóziséegység az a napi dózis, amelyet az adagolás időszakában naponta be kell venni.

Egy különösen előnyös kiviteli alaknál az adagoló rendszerbe kiszerelt gyógyszerkészítmény 28 tablettából áll. A sorozat első tablettáiban placebo van, a következő 4 vagy 5 tablettá egy, „unopposed” ösztrogén vegyületet tartalmazó készítmény, és a sorozatban fennmaradó 21 tablettá egy kívánt orális fogamzásgátló követő készítményt tartalmaz, a fentiek szerint.

Egy előnyös kiviteli alak esetében a 21 követő dóziséegység mindegyike egy ösztrogén vegyület és egy progesztin lényegében azonos napi dózisát tartalmazza.

Egy másik előnyös kiviteli alaknak megfelelően a 21 követő dóziséegység első csoportját képező 10 egység mindegyike egy ösztrogén vegyület fogamzásgátlás szempontjából hatásos napi dózisát progesztinnel, a második csoportot alkotó 11 dóziséegység mindegyike pedig egy progesztin fogamzásgátlás szempontjából hatásos követő mennyiségét egy ösztrogén vegyülettel együtt tartalmazza.

Egy másik előnyös kiviteli alak szerint a 21 követő dóziséegység 3 egymást követő, egyenként körülbelül 7 dóziséegységes csoportot alkot, és mindegyik csoport egy ösztrogén és egy progesztin fogamzásgátlás szempontjából hatásos napi dóziséegységeit tartalmazza. Az ösztrogén vegyület és a progesztin minden egyes csoportban lényegében azonos tömegarányban van jelen, azzal a megkötéssel, hogy az ösztrogén vegyület és a progesztin tömegaránya az egyes, egymást követő csoportok dóziséegységeiben eltérő.

A következőkben csak a bemutatás céljából és nem korlátozó jelleggel néhány konkrét példát ismertetünk.

1. példa

Ösztrogén vegyület és egyfázisú fogamzásgátló rendszer

Egy menstruáló nőnek a menstruációs ciklus első 2 napján placebo tablettát adunk; az 1. nap a vérzés kezdetének napja. A 3–7. napon, a határokat is beleértve, naponta 0,02 mg etinil-ösztadiolt adagolunk. A 8. naptól a menstruációs ciklus végéig a 28. napon, a határt is beleértve, naponta 0,035 mg etinil-ösztadiolt és 0,5 mg noretindront adunk be. A rendszert az I. táblázat mutatja.

I. táblázat

Fogamzásgátló rendszer

Nap	1	2	3	4	5	6	7
Készítmény	P	P	E	E	E	E	E
Nap	8	9	10	11	12	13	14
Készítmény	C	C	C	C	C	C	C
Nap	15	16	17	18	19	20	21
Készítmény	C	C	C	C	C	C	C
Nap	22	23	24	25	26	27	28
Készítmény	C	C	C	C	C	C	C

Nap = a menstruációs ciklus napja; az 1. nap a vérzés első napja

Készítmény = a menstruációs ciklus megfelelő napján bevett napi dóziséegységben lévő hatóanyag(ok)

P = placebo, nem tartalmaz fogamzásgátló anyagot

E = 0,02 mg etinil-ösztadiol

C = 0,035 mg etinil-ösztadiolt és 0,5 mg noretindront tartalmazó kombináció

2. példa**Ösztrogén vegyület és egyfázisú fogamzásgátló rendszer**

Egy menstruáló nőnek a menstruációs ciklus első 2 napján placebo tablettát adunk; az 1. nap a vérzés kezdete napja. A 3–7. napon, a határokat is beleértve, naponta 0,04 mg etinil-ösztradiolt adagolunk. A 8. naptól a menstruációs ciklus végéig, a 28. napot is beleértve, 0,035 mg etinil-ösztradiolt és 0,5 mg noretindront adunk be naponta. A rendszert a II. táblázat mutatja.

II. táblázat
Fogamzásgátló rendszer

Nap	1	2	3	4	5	6	7
Készítmény	P	P	E	E	E	E	E
Nap	8	9	10	11	12	13	14
Készítmény	C	C	C	C	C	C	C
Nap	15	16	17	18	19	20	21
Készítmény	C	C	C	C	C	C	C
Nap	22	23	24	25	26	27	28
Készítmény	C	C	C	C	C	C	C

Nap = a menstruációs ciklus napja; az 1. nap a vérzés első napja

Készítmény = a menstruációs ciklus megfelelő napján bevett napi dózisegységben lévő hatóanyag(ok)

P = placebo, nem tartalmaz fogamzásgátló anyagot

E = 0,04 mg etinil-ösztadiol

C = 0,035 mg etinil-ösztadiolt és 0,5 mg noretindront tartalmazó kombináció

3. példa**Ösztrogén vegyület és háromfázisú fogamzásgátló rendszer**

Egy menstruáló nőnek a menstruációs ciklus első 2 napján placebo tablettát adunk; az 1. nap a vérzés kezdete napja. A 3–7. napon, a határokat is beleértve, naponta körülbelül 0,02 – körülbelül 0,04 mg etinil-ösztadiolt adagolunk. A 8–14. napon, a határokat is beleértve, 0,035 mg etinil-ösztadiolt 0,5 mg noretindronnal, a 15–21. napon, a határokat is beleértve, 0,033 mg etinil-ösztadiolt 0,75 mg noretindronnal, a harmadik fázisban, a 22–28. napon, a határokat is beleértve, 0,035 mg etinil-ösztadiolt 1,0 mg noretindronnal együtt adunk be naponta. A rendszert a III. táblázat mutatja.

III. táblázat
Fogamzásgátló rendszer

Nap	1	2	3	4	5	6	7
Készítmény	P	P	E	E	E	E	E
Nap	8	9	10	11	12	13	14
Készítmény	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1
Nap	15	16	17	18	19	20	21

Készítmény	C2	C2	C2	C2	C2	C2	C2
Nap	22	23	24	25	26	27	28
Készítmény	C3	C3	C3	C3	C3	C3	C3

Nap = a menstruációs ciklus napja; az 1. nap a vérzés első napja

Készítmény = a menstruációs ciklus megfelelő napján bevett napi dózisegységben lévő hatóanyag(ok)

P = placebo, nem tartalmaz fogamzásgátló anyagot

E = körülbelül 0,02 – körülbelül 0,04 mg etinil-ösztadiol

C1 = 0,035 mg etinil-ösztadiolt és 0,5 mg noretindron

C2 = 0,035 mg etinil-ösztadiolt és 0,75 mg noretindron

C3 = 0,035 mg etinil-ösztadiolt és 1,0 mg noretindron

A fenti leírás, benne a speciális megvalósítási módok és példák a jelen találmány bemutatására szolgálnak és semmiképpen sem korlátozó jellegűek.

A találmány körén belül számos más variáció és módosítás hatásos lehet, anélkül, hogy a jelen találmány valódi szellemétől és körétől eltérnének.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás fogamzás gátlására, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy fogamzásképes korú nőnek, a menstruációs ciklusának 3. napjától a 7. napjáig, amikor az 1. nap a menstruáció első napja, először naponta a fogamzásgátlás szempontjából egyetlen hatásos anyaggként egy ösztrogén vegyületet – melynek ösztrogén akuitása körülbelül 0,01- körülbelül 0,04 mg 17 α -etinil-ösztadiolával egyenértékű – tartalmazó készítményt adagolunk, majd

b) a fenti nőnek a menstruációs ciklusának a 28. napjával bezárólag naponta legalább egy további, valamely progesztin fogamzásgátlás szempontjából hatásos napi dózist tartalmazó követő készítményt adunk be.

2. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a követő készítmény a fogamzásgátlás szempontjából egyetlen hatásos anyaggként egy progesztint tartalmaz.

3. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a követő készítmény egy ösztrogén vegyület és egy progesztin fogamzásgátlás szempontjából hatásos mennyiséget tartalmazza.

4. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ösztrogén vegyületként etinil-ösztadiolt alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ösztrogén vegyületként mesztanolt alkalmazunk.

6. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ösztrogén vegyületként 17 β -ösztadiolt alkalmazunk.

7. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a követő készítmény körülbelül 0,5 mg és körülbelül 1,0 mg közötti napi dózisban noretindront tartalmaz.

8. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy progesztínként D-norgesztrelt alkalmazunk.

9. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy progesztínként D-17 β -acetoxi-13 β -etil-17 α -etinil-gon-4-én-3-on-oximot alkalmazunk

10. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy progesztínként 19-nor-17-hidroxi-progeszteron-észtert alkalmazunk.

11. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ösztrogén vegyületként etinil-ösztadiolt és progesztínként noretindront alkalmazunk.

12. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ösztrogén vegyületként mesztranolt és progesztínként D-norgesztrelt alkalmazunk.

13. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy több követő készítményt adagolunk egymást követően, amelyekben az ösztrogén vegyület napi dózisa lényegében mindegyik követő készítményben azonos, és a progesztin napi dózisa mindegyik egymás után következő követő készítményben nő az előzőhöz képest.

14. A 13. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ösztrogén vegyületként etinil-ösztadiolt és progesztínként noretindront alkalmazunk.

15. A 14. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az etinil-ösztadiol napi dózisa körülbelül 0,035 mg.

16. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy több követő készítményt adagolunk sorozatosan egymás után, amelyekben az ösztrogén vegyület napi dózisa lényegében mindegyik követő készítményben azonos; és a progesztin napi dózisa az egymás után következő követő készítményekben először a kezdetben adagolt napi progesztin dózis fölé emelkedik, majd a kezdetben adagolt napi progesztin dózisa csökken.

17. A 16. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az etinil-ösztadiol napi dózisa 0,035 mg.

18. Gyógyszerkészítmény gyógyszer adagoló rendszer formájában, amely legalább 24 különálló, orális adagolásra alkalmas napi dózisegységből áll, *azzal jellemezve*; hogy

legalább 4, de legfeljebb 5 induló dózisegységének mindegyike egy ösztrogén vegyület fogamzásgátlás szempontjából hatásos, lényegében azonos napi dózist; és

21 további, követő dózisegységének mindegyike egy progesztin fogamzásgátlás szempontjából hatásos napi dózist tartalmazza.

19. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a 21 további, követő dózisegység mindegyi-

ke a progesztin lényegében azonos napi dózist tartalmazza.

20. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a 21 további, követő dózisegység mindegyike egy ösztrogén vegyület és egy progesztin lényegében azonos napi dózist tartalmazza.

21. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a 21 további dózisegység két csoportot alkot, és az első csoport 10 dózisegységének mindegyike egy ösztrogén vegyület fogamzásgátlás szempontjából hatásos napi dózist egy progesztinnel együtt, és a második csoport 11 dózisegységének mindegyike egy progesztin fogamzásgátlás szempontjából hatásos mennyiségét egy ösztrogén vegyülettel együtt tartalmazza.

22. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a fenti követő dózisegységek három egymást követő, egyenként körülbelül 7 dózisegységből álló csoportot alkotnak, ezen csoportok mindegyike egy ösztrogén vegyület és egy progesztin fogamzásgátlás szempontjából hatásos napi dózisegységét tartalmazza, lényegében azonos tömegarányban, azzal a kikötéssel, hogy a fenti ösztrogén vegyület és a fenti progesztin tömegaránya az egymást követő csoportok dózisegységeiben különböző.

23. A 22. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az ösztrogén vegyület és a progesztin tömegaránya az első és harmadik csoport dózisegységeiben lényegében azonos.

24. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az induló dózisegységek ösztrogén vegyületként etinil-ösztadiolt tartalmaznak.

25. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az induló dózisegységek ösztrogén vegyületként mesztranolt tartalmaznak.

26. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az induló dózisegységek ösztrogén vegyületként 17 β -ösztadiolt tartalmaznak.

27. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely progesztínként noretindront tartalmaz.

28. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely progesztínként D-norgesztrelt tartalmaz

29. Fogamzásgátló módszer, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy fogamzásképes korú nőnek, a menstruációs ciklusának 4. napjától a 7. napjáig, amikor az 1. nap a menstruáció első napja, először naponta a fogamzásgátlás szempontjából egyetlen hatásos anyaggént egy ösztrogén vegyületet – melynek ösztrogén aktivitása körülbelül 0,01 – körülbelül 0,04 mg 17 α -etinil-ösztadioléval egyenértékű – tartalmazó készítményt adagolunk, majd

b) a fenti nőnek a menstruációs ciklusának a 28. napjával bezárólag naponta legalább egy további, valamely progesztin fogamzásgátlás szempontjából hatásos napi dózist tartalmazó követő készítményt adunk be.